

Porównanie wpływu transdermalnej i doustnej hormonalnej terapii zastępczej na samopoczucie kobiet po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami

The comparison of the influence of transdermal and oral hormonal replacement therapy on general feeling of women after hysterio-adnexectomy

Dariusz Samulak, Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny w Poznaniu, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

Przeгляд Menopauzalny 2010; 3: 155–158

Streszczenie

Wstęp: U pacjentek, które zostały poddane operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami, pojawiają się takie same objawy, jak u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. W celu złagodzenia tych objawów oraz zapobieżenia odległym skutkom niedoboru estrogenów zaleca się stosowanie estrogenoterapii w systemie ciągłym.

Cel pracy: Porównanie wpływu transdermalnej i doustnej terapii hormonalnej na samopoczucie pacjentek po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 80 pacjentek, które zostały podzielone na dwie podgrupy. Każda z pacjentek po zabiegu chirurgicznym stosowała preparat substytucyjny z estradiolem. W pierwszej podgrupie estradiol podawany był transdermalnie, w drugiej doustnie. Grupę kontrolną stanowiło 60 pacjentek, które nie wyraziły zgody na włączenie terapii hormonalnej (HT). Badano stopień nasilenia objawów zespołu klimakterycznego w czasie kwalifikacji do operacji oraz po 3 i 6 miesiącach od przeprowadzenia operacji i oceniono nasilenie objawów wg skali Kuppermanna.

Wyniki: Nie wykazano różnic w częstości występowania objawów klimakterycznych w poszczególnych stopniach pomiędzy obiema grupami w badaniu przed operacją. Po 3 miesiącach nastąpiło zmniejszenie częstości występowania objawów klimakterycznych o średnim i ciężkim stopniu nasilenia u pacjentek przyjmujących HT. Po 6 miesiącach tylko 8% pacjentek poddanych terapii transdermalnej i 6% pacjentek przyjmujących HT doustnie zgłaszało objawy klimakteryczne (wszystkie w stopniu lekkim), w grupie kontrolnej nastąpił dalszy wzrost zgłaszanych dolegliwości.

Wnioski: Kobiety stosujące transdermalną i doustną terapię estrogenową po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami są w mniejszym stopniu narażone na występowanie objawów wypadowych. Szybciej osiąga się oczekiwany wynik po podaniu doustnej HT, natomiast odległe efekty są bardziej zadowalające przy zastosowaniu transdermalnej HT.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna, objawy klimakteryczne, histerektomia wraz z przydatkami

Summary

Introduction: Patients who have undergone hysterectomy with adnexectomy have the same symptoms as women during the perimenopausal period. In order to alleviate these symptoms and prevent distant effects of oestrogen deficiency, the use of continuous oestrogen therapy is recommended.

Aim of the study: The aim of this work was to compare the effects of oral and transdermal hormonal replacement therapy in patients after hysterio-adnexectomy.

Material and methods: The study covered a group of 80 patients, who were divided into two subgroups. The first subgroup was administered a transdermal preparation with estradiol and the second one – an oral preparation. The control group consisted of 60 patients, who did not consent to the hormonal therapy (HT). The degree of intensity of climacteric symptoms was evaluated in each group at the time of the operation, 3 months and 6 months after the operation. Severity of symptoms was rated using Kuppermann scale.

Results: There were no differences in the incidence of climacteric symptoms in particular degrees between the two groups before the surgery. After 3 months, a decrease in the incidence of severe and moderate climacte-

ric symptoms in patients receiving HT was observed. After 6 months, only 8% of patients with transdermal HT and 6% of patients with oral HT reported climacteric symptoms, in the control group patients reported a further increase in complaints.

Conclusions: Women applying oestrogen therapy after surgery are less vulnerable to incidence of menopausal symptoms. The expected results are achieved earlier after oral HT, while the effects are far more satisfactory when applying transdermal HT.

Key words: hormonal therapy, climacteric symptoms, hysterectomy with adnexectomy

Wstęp

W okresie okołomenopauzalnym dochodzi do stopniowego, powolnego wygasania czynności jajników i obniżenia samopoczucia kobiet. Związane jest to z pojawieniem się tzw. zespołu klimakterycznego, do którego zalicza się objawy: naczynioruchowe (częste uderzenia gorąca, zlewne poty), neurowegetatywne (zaburzenia snu, chwiejność emocjonalną, zmęczenie, depresję, bóle głowy), sercowo-naczyniowe (kołatanie serca, drętwienie rąk, nadciśnienie, miażdżycę, chorobę wieńcową, zawał i udar mózgowy) oraz ze strony układu moczowo-płciowego (stany zapalne pochwy, pęcherza, nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, obniżenie lub wypadnięcie macicy) [1–4].

Takie same objawy pojawiają się u kobiet, które zostały poddane operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami z powodu schorzeń ginekologicznych wymagających postępowania operacyjnego (mięśniaki macicy, guzy przydatków) [5, 6]. Tego rodzaju zabieg jest najczęściej wykonywanym u kobiet w okresie klimakterium, zarówno z uwagi na wygasanie lub całkowity zanik czynności hormonalnej jajników, jak i szeroko pojętą profilaktykę raka jajnika [7]. Objawy zespołu klimakterycznego pojawiają się u operowanych pacjentek gwałtownie, dlatego są wyjątkowo dotkliwie przez nie odczuwane. W celu złagodzenia tych objawów oraz zapobiegania odległym skutkom niedoboru estrogenów zaleca się stosowanie estrogenoterapii w systemie ciągłym. Terapia taka może mieć formę transdermalną, doustną lub dopochwową. Są to najczęściej stosowane drogi substytucji estrogenów, dlatego podjęto próbę porównania wpływu doustnej i transdermalnej terapii hormonalnej (*hormonal therapy* – HT) na stan samopoczucia kobiet po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie wpływu transdermalnej i doustnej terapii hormonalnej na samopoczucie pacjentek po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 80 pacjentek operowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w 2007 r. z powodu niezłośliwych

schorzeń ginekologicznych, u których przeprowadzono zabieg usunięcia macicy wraz z przydatkami. Wiek pacjentek mieścił się w zakresie 44–51 lat, średnia wartość wynosiła 47,6 roku. Pacjentkom zostały przekazane informacje na temat zasad stosowania HT, korzyści z niej wynikających oraz konieczności przeprowadzania badań kontrolnych w czasie stosowania preparatów. Każdorazowo uzyskano pisemną zgodę na badanie.

Kwalifikując pacjentki do grupy badanej, szczególną uwagę zwrócono na występowanie przewlekłych chorób, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość, przewlekłe choroby wątroby oraz kamica pęcherzyka i przewodów żółciowych, zakrzepica, ostra choroba niedokrwienna mózgu, a także choroby tarczycy. Występowanie którejkolwiek z powyższych chorób stanowiło przeciwwskazanie do włączenia pacjentki do grupy badanej. Brak aktualnej mammografii oraz stosowanie terapii hormonalnej przed rozpoczęciem badania również były czynnikami wykluczającymi pacjentkę z badania.

Obowiązkowymi badaniami laboratoryjnymi, które wykonano przed rozpoczęciem badania i których wyniki nie mogły odbiegać od wartości prawidłowych, były: morfologia, OB, stężenie glukozy w surowicy, próby wątrobowe, koagulologia, stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji HDL i LDL i triglicerydów.

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy. Każda z nich stosowała preparat substytucyjny z estradiolem (E_2). W pierwszej podgrupie estradiol podawany był transdermalnie, w drugiej doustnie. Plastry uwalniały po 50 μ g estradiolu na dobę. Pacjentki zmieniały plaster 2 razy w tygodniu w systemie ciągłym. W drugiej podgrupie pacjentki przyjmowały codziennie bez przerwy tabletki zawierające 1 mg estradiolu, co było zgodne z obecnie przyjętymi tendencjami do stosowania niskodawkowej HT.

Grupę kontrolną stanowiło 60 pacjentek operowanych w tym samym okresie w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, które nie wyraziły zgody na włączenie HT. Grupa kontrolna nie różniła się w sposób istotny statycznie od grupy badanej w zakresie rozkładu takich parametrów, jak wiek i masa ciała. Zastosowano identyczne kryteria wykluczenia jak w grupie badanej oraz przeprowadzono ten sam zakres wstępnych badań diagnostycznych.

U żadnej pacjentki nie stwierdzono w wywiadzie obciążenia w postaci występowania zakrzepicy w najbliższej rodzinie.

Z każdą pacjentką przeprowadzono trzykrotnie rozmowę na temat objawów zespołu klimakterycznego (w czasie kwalifikacji do operacji, po 3 oraz po 6 miesiącach od przeprowadzenia operacji). W czasie rozmowy wypełniono ankiety zawierające pytania pozwalające na ocenę objawów wypadowych wg indeksu Kuppermana. Stopień nasilenia objawów klimakterycznych przedstawiono w skali: lekkie objawy – 15–19 pkt, średnie objawy – 20–35 pkt, ciężkie objawy – ponad 35 pkt.

Wyniki

Porównano stopień nasilenia objawów klimakterycznych w grupie kontrolnej oraz w obydwu badanych podgrupach przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach od zabiegu (tab. I–III).

Nie wykazano różnic w częstości występowania objawów klimakterycznych w poszczególnych stopniach nasilenia pomiędzy obiema grupami w badaniu przed operacją (tab. I).

W grupie badanej po 3 miesiącach nastąpiło zmniejszenie częstości występowania objawów klimakterycznych średniego i ciężkiego stopnia nasilenia przy znaczącym wzroście częstości występowania wszystkich stopni w grupie kontrolnej. Nie wystąpiły natomiast istotne różnice pomiędzy badanymi podgrupami (tab. II).

Po 6 miesiącach w badanych podgrupach tylko odpowiednio 8% i 6% pań zgłaszało objawy klimakteryczne (wszystkie w stopniu lekkim), w grupie kontrolnej nastąpił dalszy wzrost zgłaszanych dolegliwości (tab. III).

Dyskusja

Niezależnie od różnic etnicznych, religijnych, ekonomicznych i kulturowych menopauza łączy się z negatywną symboliką. Samopoczucie kobiety w tym okresie jest związane z występowaniem dolegliwości, jej niską samooceną, a często także z brakiem akceptacji przez partnera seksualnego. W wielu sytuacjach do całego obrazu dołącza się krytyczne nastawienie otoczenia. Kobieta w okresie okołomenopauzalnym zaczyna żyć pod presją świadomości starzenia się. Operacja obejmująca usunięcie przydatków, a przez to nagłe przejście w okres menopauzalny, jest dodatkowym czynnikiem wpływającym negatywnie na samopoczucie kobiety.

Wielu badaczy podkreśla, że właściwie dobrana terapia hormonalna bardzo skutecznie likwiduje objawy wypadowe już po 3 miesiącach stosowania. Po 6 miesiącach HT dochodzi do prawie całkowitego ustąpienia dolegliwości zgłaszanych przed rozpoczęciem leczenia przez pacjentkę [8–12]. Nieco inaczej przedstawili to w swoim badaniu Göretzlehner i wsp., którzy stwierdzili stałe istotne statystycznie obniżenie indeksu Kuppermana, ze szczytem już po 3 miesiącach leczenia [13]. Stosując indeks Kuppermana, Golbs i wsp. podają dwukrotny spadek

Tabela I. Porównanie stopnia nasilenia objawów klimakterycznych w grupie kontrolnej i badanych podgrupach przed operacją (w %)

Stopień nasilenia objawów klimakterycznych	Grupa badana		Grupa kontrolna (%)	p
	podgrupa I (%)	podgrupa II (%)		
brak	80	78	75	NS
lekkie	11	10	12	NS
średnie	7	8	9	NS
ciężkie	2	4	4	NS

Tabela II. Porównanie stopnia nasilenia objawów klimakterycznych w grupie kontrolnej i badanych podgrupach 3 miesiące po operacji (w %)

Stopień nasilenia objawów klimakterycznych	Grupa badana		Grupa kontrolna (%)	p
	podgrupa I (%)	podgrupa II (%)		
brak	90	92	50	< 0,01
lekkie	9	7	20	< 0,01
średnie	1	1	25	< 0,01
ciężkie	0	0	5	< 0,01

Tab. III. Porównanie stopnia nasilenia objawów klimakterycznych w grupie kontrolnej i badanych podgrupach 6 miesięcy po operacji (w %)

Stopień nasilenia objawów klimakterycznych	Grupa badana		Grupa kontrolna (%)	p
	podgrupa I (%)	podgrupa II (%)		
brak	92	94	40	< 0,01
lekkie	8	6	25	< 0,01
średnie	0	0	27	< 0,01
ciężkie	0	0	8	< 0,01

objawów wypadowych po 3 miesiącach terapii [14]. Po 6 miesiącach leczenia ci sami badacze zaobserwowali tylko nieliczne objawy zespołu klimakterycznego i w dodatku o niewielkim nasileniu.

Obecnie wielu badaczy używa do oceny objawów klimakterycznych innych skal: Greena, Hamiltona czy Becka. Zdaniem wielu autorów przydatność skal Kuppermana oraz Greena jest podobna [15]. W opinii innych autorów skala Greena, jako bardziej szczegółowa, lepiej odzwierciedla stan psychoemocjonalny kobiety oraz uwzględni poziom libido [16]. Według Pużyńskiego w celu oceny objawów depresyjnych powinno się używać skali Hamiltona [17]. Warenik-Szymankiewicz i Męczekalski, postępując się skalą Hamiltona, w grupie 33 badanych kobiet stwierdzili u 62,7% lekką depresję, a u 33% pacjentek depresję o średnim nasileniu. Zaburzenia snu pojawiły się u 82,5% kobiet, u 72,6% – objawy somatyczne, a u 69,3% – psychiczne przejawy niepokoju i lęku oraz spadek koncentracji [18]. Wykazano też statystycznie znamiennej zależność między wartością indeksu Kuppermana a wynikami w skali Hamiltona na poziomie $p < 0,05$. Skala Becka używana jest przez wielu badaczy w celu uzyskania subiektywnej oceny samopoczucia kobiet. Analiza Pużyńskiego wykazała, że koreluje ona dodatnio ze skalą Hamiltona [19].

Wnioski

1. Operacja usunięcia macicy wraz z przydatkami u kobiet w wieku okołomenopauzalnym powoduje znacznego stopnia nasilenie objawów klimakterycznych.
2. Kobiety stosujące transdermalną i doustną terapię estrogenową po operacji usunięcia macicy wraz z przydatkami są w mniejszym stopniu narażone na występowanie objawów wypadowych, szczególnie tych o większym stopniu nasilenia.
3. W leczeniu i zapobieganiu objawom klimakterycznym skuteczna jest zarówno przezskórna, jak i doustna HT i nie ma istotnej różnicy w poprawie jakości życia między obydwoma sposobami terapii.
4. Oczekiwany wynik szybciej osiąga się po podaniu doustnej HT, natomiast odległe efekty są bardziej zadowolające przy zastosowaniu HT w formie transdermalnej.

Piśmiennictwo

1. Iatrakis G, Haronis N, Sakellarapoulos G, et al. Psychosomatic symptoms of post-menopausal women with or without hormonal treatment. *Psychother Psychosom* 1986; 46: 116-21.

2. Mathews KA, Wing RR, Kuller LH, et al. Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women. *J Consult Clin Psych* 1990; 58: 345-51.
3. Mitchell ES, Woods NF. Symptom experiences of midlife women: observations from the Seattle Midlife women's health study. *Maturitas* 1996; 25: 1-10.
4. Hunter MS. Somatic experience of the menopause: a prospective study. *Psychosom Med* 1990; 52: 357-67.
5. Khastgir G, Studd J. Patients' outlook, experience, and satisfaction with hysterectomy, bilateral oophorectomy, and subsequent continuation of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1427-33.
6. Milsom I, Ekelund P, Molander U, et al. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol* 1993; 149: 1459-62.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prophylactic oophorectomy. *ACOG Practice Bulletin No. 7. Obstet Gynecol* 1999; 94: 1-7.
8. Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. Hormone therapy and affect. *Maturitas* 1979; 1: 247-59.
9. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 177-87.
10. Bastian LA, Couchman GM, Rimer BK, et al. Perceptions of menopausal stage and patterns of hormone replacement therapy. *J Women Health* 1997; 6: 467-75.
11. Girdler SS, O'Brian C, Steege J, et al. A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. *J Women Health Gender Based Med* 1999; 8: 637-46.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
13. Gunther Göretzlehner, Christian Lauritzen, Ulf Göretzlehner. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. Erschienen bei: Walter GmbH & Co. Kg de Gruyter 2007; 319-76.
14. Golbs S, Rudolph I, Zimmermann T, et al. Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri- and postmenopausal women after the use of a hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 51-6.
15. Mahady B, Doyle B, Locklear T, et al. Black cohosh (*Actaea racemosa*) for the mitigation of menopausal symptoms: recent developments in clinical safety and efficacy. *Womens Health (Long Engl)* 2006; 2: 773-83.
16. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas* 2005; 51: 236-45.
17. Pużyński S. *Depresje*. Wyd. II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1988.
18. Warenik-Szymankiewicz A, Męczekalski B. Estrogeny a funkcje centralnego układu nerwowego. VI Zjazd PTMiA Zakopane, 4-6 grudnia 2003. *Antyaging* 2003; 5 (5): 37-39.
19. Pużyński S. Zaburzenia afektywne – interdyscyplinarne zagadnienie kliniczne i społeczne. *Lęk i Depresja* 1996; 1: 3-9.